

# ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

В. Б. Климашевич<sup>1</sup>, О. А. Казючиц<sup>1</sup>, А. И. Жебентяев<sup>2</sup>, Г. А. Ильянок<sup>1</sup>,  
В. В. Гудович<sup>1</sup>, Е. Е. Насенникова<sup>1</sup>

## ОЦЕНКА ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ РАНОЛАЗИНА ИЗ pH-НЕЗАВИСИМЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТРИЦ

<sup>1</sup>Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

<sup>2</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

*Разработаны состав и технология получения таблеток лекарственного средства пролонгированного действия на основе ранолазина. В качестве потенциальных пролонгирующих агентов использованы pH-независимые матрицеобразующие компоненты на основе фармацевтических марок эфиров целлюлозы различных по структуре, вязкости и степени замещения: гидроксипропилметилцеллюлоза (Methollose 90 SH-100000SR, Methocel E10M Premium CR, Methocel K100M Premium CR, Benecel K4M, Benecel K15M), гидроксизтилцеллюлоза (Natrosol 250 HHX), гидроксипропилцеллюлоза (Klucel HF). Получены результаты фармацевтико-технологических испытаний образцов таблеточной массы и таблеток исследуемых вариантов. Проведена сравнительная оценка биоэквивалентности вариантов таблеток лекарственного средства на основе ранолазина и оригинального лекарственного средства «Ранекса». В ходе однофакторного эксперимента выявлены факторы (структура и марка), оказывающие значительное воздействие на процесс высвобождения ранолазина из разработанных таблеток. Оценено влияние структуры матрицеобразующего полимера, его количества в таблетке, массы таблетки (за счет увеличения количества микрокристаллической целлюлозы) и усилия прессования на высвобождение ранолазина. Рассмотрены механизмы высвобождения ранолазина из полученных таблеток на основе результатов математического моделирования.*

**Ключевые слова:** ранолазин, полимерные матрицы, эфиры целлюлозы, механизмы высвобождения.

### ВВЕДЕНИЕ

В индустриально развитых странах число пациентов, страдающих хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), постоянно возрастает. Согласно данным Всемирной организации здоровья за 2015 год, ИБС является самой распространённой причиной смертности в мире. Аналогичная ситуация складывается в Российской Федерации и Республике Беларусь. При этом стенокардия является наиболее распространённой формой ИБС [1, 2].

Высокая антиангинальная и антиишемическая эффективность ранолазина продемонстрирована в ходе многочисленных клинических исследований [3]. Ранолазин является представителем нового класса лекарственных средств (ЛС) — ингибиторов натриевых каналов [4]. Ранолазин модулирует метаболические процессы миокарда.

Отсутствие влияния на гемодинамические показатели сердца — основное преимущество использования ранолазина по сравнению с другими антиангинальными ЛС [2, 5].

Предпочтительным путем введения ранолазина и его фармацевтически приемлемых солей является пероральный способ. Высокая кислотная растворимость ранолазина и относительно короткий период полувыведения из плазмы приводят к его быстрой абсорбции и выведению из организма, колебаниям концентрации ранолазина в плазме и необходимости частого перорального приема [6, 7]. Оптимальным способом введения является прием ранолазина в виде лекарственного средства пролонгированного действия [7, 8].

Для реализации пролонгированного высвобождения активных фармацевтических ингредиентов из твердых лекарствен-

ных форм описаны различные технологические приемы от применения пленочных покрытий до экструзионных процессов. Самым широко распространенным способом пролонгирования является разработка матричных таблеток. Это связано с относительной простотой технологического процесса и отсутствием дополнительных требований к ингредиентам и условиям производства. Использование матричных систем в фармацевтической разработке приводит к получению более равномерных профилей высвобождения [9].

Эффект пролонгации в матричных таблетках достигается за счет введения в состав специальных вспомогательных компонентов. Среди них выделяют две основные группы: компоненты рН-зависимой полимерной структуры и компоненты рН-независимой полимерной структуры. Для рН-независимых полимеров характерно отсутствие ионных свойств, что сводит к минимуму проблемы взаимодействия с кислыми, основными или другими электролитическими средами. К группе рН-независимых компонентов относятся следующие вещества: гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГЭЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), метилцеллюлоза (МЦ), поливинилпирролидон (ПВП), нейтральные эфиры полиметакрилата и др. Различают гидрофобные и гидрофильные рН-независимые полимеры

Функционирование гидрофильной матрицы включает стадии смачивания, гидратации и набухания полимера с формированием геля на поверхности таблетки, а также эрозии полимера. Растворимые наполнители или лекарственные вещества в таблетке при этом будут смачиваться, растворяться и диффундировать из матрицы, в то время как нерастворимые вещества будут удерживаться до полного разрушения или растворения окружающего комплекса полимер/наполнитель/активный ингредиент [10].

Основной принцип высвобождения лекарственных веществ из гидрофильных матриц состоит в том, что водорастворимый полимер, распределенный во всей таблетке, гидратируется на внешней поверхности и формирует слой геля, который защищает таблетку от немедленной дезинтеграции. В этот момент, если действующее вещество является раство-

римым, начинается его диффундирование через слой геля. Далее происходит расширение гелевого слоя, чему также способствует ослабление связей между полимерными цепями в сухом ядре. После полной гидратации полимера на наружной поверхности происходят процессы распутывания цепей полимера, т. е. эрозия матрицы, в этот момент запускается высвобождение нерастворимых лекарственных веществ [10, 11].

Скорость формирования гелевого слоя имеет решающее значение для предотвращения увлажнения внутренней части и распада ядра таблетки, что особенно критично при создании рецептур с растворимыми субстанциями, такими как ранолазин [12]. Хотя прочность геля контролируется вязкостью полимера и его концентрацией в таблетке, химическая структура полимера (в том числе наличие гидрофильных/гидрофобных заместителей и их соотношение) играет важную роль. Например, скорость гидратации различных марок ГПМЦ регулируется соотношением двух химических заместителей: гидроксипропиловых и метоксильных групп. Замещение гидроксипропилом носит относительно гидрофильный характер, что способствует увеличению скорости гидратации ГПМЦ. Замещение метоксилом носит относительно гидрофобный характер, что способствует уменьшению скорости гидратации ГПМЦ [13].

Механизмы, посредством которых реализуется высвобождение лекарственного средства из полимерной матрицы, зависят от многих переменных: природы полимера (тип замещения, сродство к воде), растворимости действующего вещества, его дозировки, количества полимера в таблетке, геометрических параметров таблетки, размера частиц полимера, влияния других вспомогательных компонентов, вязкости полимеров [10, 14, 15].

Оригинальное ЛС «Ранекса» обеспечивает пролонгированное высвобождение ранолазина за счет введения в состав таблетки комбинации рН-зависимых и рН-независимых пролонгирующих веществ [8, 16]. При этом рН-зависимый связующий полимер (сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата) частично нейтрализован сильным основанием (гидроксидом натрия). Количество гидроксида натрия должно быть достаточным для по-

лучения степени нейтрализации, которая даёт возможность регулировать скорость растворения ранолазина в водной среде в интервале значений pH желудка и кишечника [16, 17]. Однако использование гидроксида натрия в производственных условиях создает ряд проблем: требуется оборудование, изготовленное из устойчивых к коррозии материалов, специальные средства защиты и усиленные меры безопасности при работе со щелочью. В то же время известно, что замедленного высвобождения действующих веществ из таблетированных форм можно достичь за счет создания пролонгированной матрицы путем введения в состав таблетки только компонентов pH-независимой полимерной структуры [7, 15, 18, 19].

Подбор как пролонгирующих компонентов, так и других вспомогательных веществ зависит, в первую очередь, от растворимости фармацевтической субстанции. Из литературы известно, что на растворимость ранолазина влияет pH среды, в среде с низким значением pH ранолазин растворим, с увеличением pH растворимость ранолазина падает [7]. Согласно литературным источникам, количество пролонгирующих полимеров в таблетке обычно находится в диапазоне 15–70% [20].

Цель работы – исследовать закономерности высвобождения ранолазина из pH-независимых матричных систем.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Материалы.** В качестве активного компонента использовали субстанцию Ранолазин основание, производства фирмы Cipla, Индия. Пролонгирующие компоненты: ГПМЦ Benecel K4M, Benecel K15M, производитель Aqualon, США; Methocel E10M Premium CR, Methocel K100M Premium CR, производитель Colorcon, Великобритания; Methollose 90 SH-100000SR, производитель Shin-Etsu, Япония; ГЭЦ Natrosol 250 NHX, производитель Ashland, США; ГПЦ Klucel HF, производитель Aqualon, Франция. Другие вспомогательные компоненты: микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) Pharmacel 102 производитель Dfe Pharma Германия, магния стеарат Magnesia 4263, производитель Magnesia GmbH, Германия. В качестве препарата сравнения ис-

следовано оригинальное ЛС Ранекса, производства Menarini-von heyden, GmbH, Германия.

**Оборудование.** Для наработки опытных образцов ЛС на основе ранолазина использовано следующее лабораторное оборудование: высокоскоростной смеситель-гранулятор SM-5, Корея, сушильный шкаф Heraeus UT-6200, Германия, лабораторный однопуансонный таблеточный пресс Erweka EP-1, Германия, установка для нанесения пленочного покрытия SFC-30FSH, Корея, установка для гранулирования, сушки и пеллетизации в кипящем слое Innojet Ventilux, Италия.

**Приготовление вариантов матричных таблеток на основе ранолазина.** Учитывая высокое содержание фармацевтической субстанции в таблетке и ограничение по высоте таблетки, для образования матрицы выбрана концентрация пролонгатора – 20%.

В качестве наполнителя и связующего вещества для прессования использовали МКЦ, т.к. она является практически нерастворимым в воде и разбавленных кислотах веществом, а значит, не образует дополнительных пор в матрице, что также способствует замедлению высвобождения растворимых фармацевтических субстанций.

Так как фармацевтическая субстанция ранолазина характеризуется низким значением сыпучести/текучести, а ее содержание в таблетке превышает 74%, применение технологических приемов прямого таблетирования и сухого гранулирования не позволило получить образцы таблеток, удовлетворяющих требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь.

Для приготовления опытных образцов и опытных партий таблеток применяли технологию влажного гранулирования: ранолазин, МКЦ и полимер, перемешанные в течение 5 минут на лабораторном высокоскоростном смесителе-грануляторе, увлажняли водой очищенной в количестве от 30% до 55% от массы смеси. Полувлажную массу гранулировали через сито с размерами отверстий 710 мкм и высушивали при температуре  $(55 \pm 2)^\circ\text{C}$  до значения влагосодержания 2,0%. В качестве лубриканта использовали стеарат магния. При нанесении этого гидрофобного материала на поверхность таблетки в случае перелубрикации воз-

можно сильное запаздывание высвобождения. Поэтому использовали минимальное количество магния стеарата – 0,5%, достаточное для обеспечения смазочных свойств.

Образцы таблеточной массы таблетировали при усилии прессования 2500–2600 кг с использованием оснастки типа «облонг» размерами 19,6х8,8 мм. Масса таблетки-ядра для всех образцов составила (670±33,5) мг, высота таблетки-ядра – 6,0–6,1 мм.

На все образцы таблеток наносили защитную пленочную оболочку на основе ГПМЦ в количестве около 5% от массы таблетки.

**Фармацевтико-технологические испытания образцов таблеточной массы и готовых таблеток.** Определение текучести по углу естественного откоса проводили с использованием прибора Erweka GTV, Германия. Значения насыпной плотности и плотности после усадки определяли с использованием тестера Erweka SWM-202, Германия. Рассчитывали следующие показатели текучести: отношение Хауснера, коэффициент сжимаемости. Прочность таблеток на истирание определяли с использованием прибора Erweka TAR 120, Германия. Прочность таблеток на сжатие определяли с использованием тестера Erweka TVH 225, Германия. Все тесты выполнены согласно требованиям ГФ РБ [21].

**Проведение теста сравнительной кинетики растворения разработанных таблеток ранолазина *in vitro*.** Сравнительную оценку эквивалентности таблеток исследуемых вариантов на основе ранолазина и оригинального ЛС «Ранекса» *in vitro* провели в среде растворения 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной (рН 1,2) с помощью online-системы растворения Erweka DT 800, Германия, с автоматическим отбором проб и спектрофотометром PerkinElmer Lambda 25, США. Температура среды растворения (37±0,5) С, скорость перемешивания – 100 об/мин.

**Оценка эквивалентности профилей высвобождения.** Для сравнения профилей высвобождения использовали рекомендованный управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), а также регламентированный ГФ РБ модельно-неза-

висимый метод расчета фактора подобия/сходимости ( $f_2$ ). Фактор  $f_2$  позволяет оценить эквивалентность профилей растворения количественно [21]. Расчет производили по формуле (1):

$$f_2 = 50 \cdot \lg \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \cdot \sum (\bar{R}_i - \bar{T}_i) \right]^{-0,5} \right\}, \quad (1)$$

где  $f_2$  – коэффициент подобия;  $n$  – число временных точек контроля;  $R_i$  – количество лекарственного средства, перешедшего в раствор из ЛС сравнения в  $i$ -той временной точке, %;  $T_i$  – количество лекарственного средства, перешедшего в раствор из испытуемого ЛС в  $i$ -той временной точке, %.

**Математические модели для описания кинетики высвобождения ранолазина.** Описание кинетики высвобождения ранолазина из таблеток проводили с помощью следующих математических моделей: кинетики нулевого порядка, кинетики первого порядка и моделей Хиксон-Кровел (Hixson-Crowell), Хигучи (Higuchi), Корсмер-Пеппас (Korsmeyer-Peppas) [14-15].

Растворение лекарственных веществ, согласно кинетике нулевого порядка, может быть описано следующим уравнением (2):

$$C_t = C_0 + K_0 \cdot t, \quad (2)$$

где  $C_t$  – количество высвободившегося лекарственного вещества за время  $t$ ;  $C_0$  – начальная концентрация лекарственного вещества в растворе (обычно равна 0);  $K_0$  – константа скорости растворения нулевого порядка;  $t$  – время высвобождения.

Лекарственные формы, соответствующие этому профилю, высвобождают одно и то же количество лекарственного вещества за единицу времени, независимо от концентрации вещества в растворе.

Уравнение кинетики первого порядка (3) описывает процесс растворения лекарственного вещества из лекарственной формы, где скорость высвобождения зависит от концентрации лекарственного вещества.

$$\lg C_t = \lg C_0 - K_1 \cdot t/2,303, \quad (3)$$

где  $C_t$  – количество лекарственного вещества в ЛС во время  $t$ ;  $C_0$  – начальная концентрация лекарственного вещества в растворе при  $t=0$ ;  $K_1$  – константа скорости высвобождения первого порядка;  $t$  – время.

График зависимости десятичного логарифма количества лекарственного вещества, оставшегося в таблетке, от времени будет линейен. Лекарственные формы, отвечающие этому профилю растворения, содержат водорастворимые лекарственные вещества в пористых матрицах и высвобождают лекарственное вещество пропорционально количеству вещества, оставшегося внутри матрицы.

Модель Хигучи разработана для изучения высвобождения хорошо и плохо растворимых лекарственных веществ из полутвердых и твердых матриц. В соответствии с этой моделью высвобождение лекарственного вещества описывается как функция от квадратного корня времени. Модель Хигучи представлена следующим уравнением (4):

$$Q_t = K_H \cdot t^{1/2}, \quad (4)$$

где  $Q_t$  – количество лекарственного вещества, высвободившегося за время  $t$ ;  $K_H$  – константа растворения Хигучи.

Согласно модели Хигучи, растворение лекарственного вещества рассматривается как процесс диффузии, основанный на законе Фика.

Закон кубического корня Хиксон-Кровел описывает высвобождение вещества из лекарственной формы, в которой происходит изменение площади поверхности и диаметра таблетки, и рассчитывается по формуле (5).

$$W_t^{1/3} = W_0^{1/3} - K_{HC} \cdot t, \quad (5)$$

где  $W_t$  – количество лекарственного вещества в лекарственной форме во время  $t$ ;  $W_0$  – начальное количество лекарственного вещества в таблетке;  $K_{HC}$  – константа кубического корня скорости растворения.

Модель Корсмеер-Пеппас – полуэмпирическая модель, связывающая отношение высвобождения лекарственного вещества с временем  $t$  экспоненциальной зависимостью. Рассчитывается по формуле (6):

$$M_t / M_\infty = K \cdot t^n, \quad (6)$$

где  $M_t / M_\infty$  – количество высвободившегося вещества во время  $t$ ;  $K$  – константа, включающая в себя структурные и геометрические характеристики лекарственной формы;  $n$  – экспонента высвобождения, указывающая на механизм высвобождения лекарственного вещества.

С использованием модели Корсмеер-Пеппас, а именно экспоненты высвобождения  $n$ , можно установить механизм высвобождения лекарственного вещества из матрицы (для расчета используются значения высвобождения около 60% действующего вещества).

При  $n$ , меньшем либо равном 0,45, высвобождение лекарственного вещества происходит по закону Фика. Экспонента высвобождения, находящаяся в пределах от 0,45 до 0,89, характерна для нефиковской или аномальной диффузии, когда процесс диффузии действующего вещества и эрозия полимера вносят сравнимый вклад в высвобождение лекарственного вещества из таблетки. При значении экспоненты  $\geq 0,89$  лимитирующей стадией в высвобождении лекарственного вещества является эрозия (случай II и суперслучай II) [22–25].

**Статистический анализ.** Для определения влияния природы пролонгирующего компонента в таблетке на высвобождение ранолазина провели однофакторный эксперимент с помощью дисперсионного анализа ANOVA с использованием статистического пакета анализа данных STATISTICA Version 10. Однородность дисперсии проверяли с помощью  $F$  критерия Фишера, что позволило выявить факторы (природу и марку пролонгирующего компонента), оказывающие значительное влияние на процесс высвобождения ранолазина из таблеток ( $P < 0,05$ ;  $F_{crit} < F_{cal}$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для разработки состава генерического ЛС на основе ранолазина использованы пролонгаторы различной химической структуры и вязкости. Перечень используемых матрицеобразующих полимеров, значения их вязкости и степени замещения приведены в таблице 1.

Таблица 1. – Составы исследованных вариантов (В) таблеток и вязкость полимеров

ГПМЦ					ГЭЦ	ГПЦ
B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7
Benecel K4M	Methocel E10M Prem. CR	Benecel K15M	Methollose 90-100000SR	Methocel K100M Prem. CR	Natrosol 250 ННХ	Klucel НХФ
Вязкость, мПа·с (2 % р-ра при 25°С)						
4,00	13,93	18,50	106,00	131,49	76,02	35,41
Степень замещения ГПМЦ						
2208	2910	2208	2208	2208	—	
Гидроксипропильные группы, %						
8,4	9,5	8,0	9,3	10,1	—	
Метоксильные группы, %						
22,5	28,4	23,0	23,3	22,3	—	

Фармацевтико-технологические показатели образцов таблеточной массы и таблеток, полученных по исследуемым вариантам, приведены в таблице 2. Как видно из табли-

цы 2, все полученные образцы таблеточной массы и таблеток обладали фармацевтико-технологическими показателями, удовлетворяющими требованиям ГФ РБ [21].

Таблица 2. – Фармацевтико-технологические показатели таблеточной массы и таблеток ранолазина

Вариант	Показатель							
	Таблеточная масса						Таблетки	
	Сыпучесть, г/с	Отношение Хауснера	Коэффициент сжимаемости, %	Угол естественного откоса, °	Насыпная плотность, г/мл	Плотность после усадки, г/мл	Прочность на сжатие, Н	Прочность на истирание, %
B1	3,00±0,11	1,27±0,04	21,10±2,26	40	0,44±0,02	0,56±0,01	150-200	0,08
B2	2,50±0,02	1,27±0,02	21,20±1,16	41	0,45±0,01	0,57±0,01	135-180	0,12
B3	2,20±0,07	1,31±0,01	23,40±0,80	42	0,45±0,01	0,59±0,01	145-250	0,10
B4	2,90±0,01	1,31±0,01	19,70±0,87	40	0,45±0,02	0,56±0,02	160-230	0,11
B5	2,10±0,08	1,25±0,01	20,20±1,04	41	0,47±0,01	0,58±0,02	152-275	0,09
B6	2,40±0,03	1,24±0,02	19,60±1,19	40	0,42±0,02	0,53±0,02	146-198	0,15
B7	2,50±0,02	1,25±0,03	19,80±1,68	39	0,46±0,01	0,57±0,02	145-176	0,07

Результаты сравнительной оценки эквивалентности таблеток исследуемых вариантов на основе ранолазина и оригинального ЛС «Ранекса» в тесте сравнительной кинетики растворения *in vitro* в среде растворения 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной (рН 1,2) представлены на рисунках 1 и 2, где содержание ранолазина в растворе – количество высвободившегося/растворившегося ранолазина, выраженное в процентах от номинального содержания ранолазина (500 мг) в одной таблетке.

На рисунке 1 представлены кривые растворения для ранексы и вариантов таблеток B1-B5, где в качестве пролонгатора использована ГПМЦ различной вязкости и степени замещения. На рисунке 2 представлены кривые растворения для ранексы и вариантов таблеток B6 и B7, где в качестве пролонгаторов использованы ГЭЦ и ГПЦ соответственно.

В обеспечении пролонгирующего эффекта в вариантах B1-B5 в состав таблеток введен широко используемый пролонгатор для замедленного высвобождения –

ГПМЦ. В вариантах В1, В3-В5 использована ГПМЦ с заместительным типом 2208, где содержание метоксильных групп: 22,5–23,3%, гидроксипропильных групп: 8,0–10,1%. В варианте В2 использована ГПМЦ со степенью замещения 2910, с большим количеством метоксильных групп – 28,4%

и похожим количеством гидроксипропильных групп – 9,5%. Вязкость в ряду ГПМЦ распределилась следующим образом: Methocel K100M Prem. CR > Methollose 90-100000SR > Benecel K15M > Methocel E10M Prem. CR > Benecel K4M, т.е. убывает в ряду от В5 до В1.

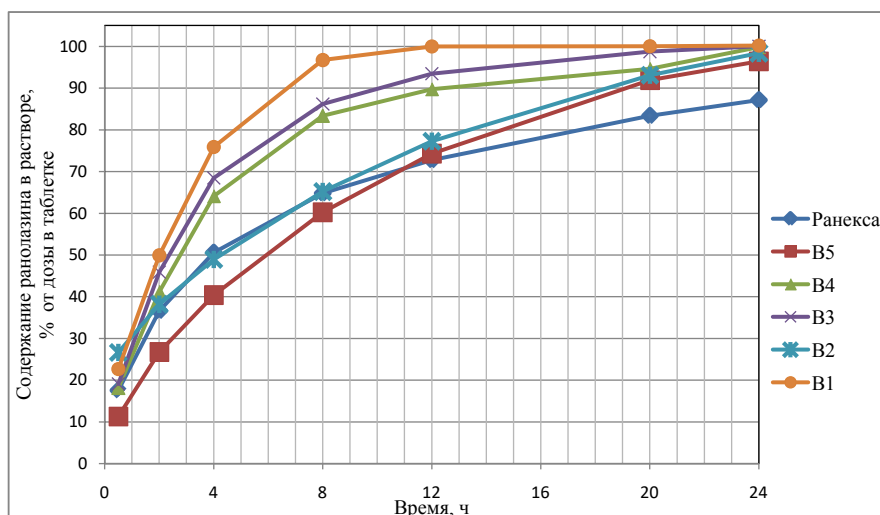


Рисунок 1. – Профили высвобождения ранаолазина из таблеток В1-В5 и оригинального ЛС «Ранекса» в среде растворения с pH 1,2

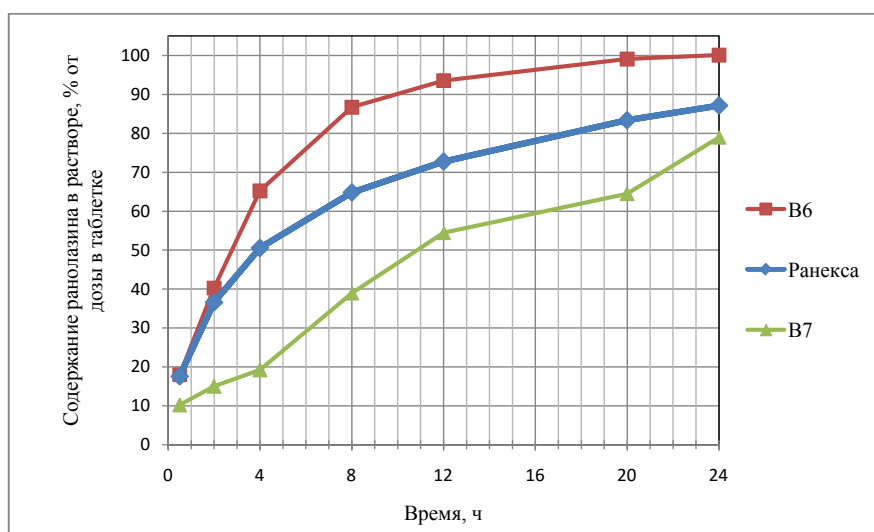


Рисунок 2. – Профили высвобождения ранаолазина из таблеток В6 и В7 и оригинального ЛС «Ранекса» в среде растворения с pH 1,2

На рисунке 1 показано, что с увеличением вязкости матрицеобразующего полимера происходит замедление высвобождения ранаолазина из таблетки, т. е. самая высоковязкая марка ГПМЦ Methocel K100M Premium (вариант В5) обеспечила необходимую степень пролонгации ( $f_2=56,07$ ).

Эквивалентности с оригинальным ЛС

удалось достичь также и в варианте В2, где использовали в качестве пролонгирующего полимера ГПМЦ Methocel E10M Premium CR, которая характеризуется невысоким значением вязкости, по сравнению с ГПМЦ Methocel K100M, но из-за степени замещения ГПМЦ с большим количеством гидрофобных метоксильных групп высво-

бождение ранолазина в этом варианте достигло необходимого замедления.

В варианте В6 для обеспечения эффекта пролонгации использовали высоковязкую марку ГЭЦ Natrosol 250 ННХ, которая является более гидрофильной, чем ГПМЦ, что обусловлено наличием гидрофильного гидроксипропилового заместителя. По результатам теста кинетики растворения ранолазин из таблеток варианта В6 высвобождался быстрее, чем из таблеток ЛС «Ранекса». В варианте В7 использовали ГПЦ Klucel HF самой высокой вязкости в ряду коммерческих марок. ГПЦ также характеризуется наличием гидроксипропиловых групп, присоединенных к целлюлозной цепи, что также говорит о ее гидрофильности, однако способность ГПЦ образовывать более плотный, чем ГПМЦ гель, а также высокая вязкость данной марки не позволили высвободить ранолазин за требуемое время.

Таким образом, по результатам теста сравнительной кинетики растворения *in vitro* в кислой среде эквивалентности с оригинальным ЛС удалось достичь только в вариантах В2 и В5 с использованием

в качестве пролонгирующего компонента ГПМЦ марок Methocel E10M Premium CR и Methocel K100M Premium CR. Максимальное значение фактора подобия (в варианте В2) – 61,43.

Установлено, что химическая структура пролонгатора, в том числе степень замещения ГПМЦ, величина вязкости полимера существенно влияют на высвобождение ранолазина из полимерных матриц.

С целью оценки влияния изменения массы таблетки на высвобождение ранолазина наработаны образцы таблеток различной массы (650 мг, 670 мг, 690 мг). Массу таблеток увеличивали/уменьшали за счет МКЦ (нерастворимого, но способного к набуханию наполнителя). Отклонение по массе для всех вариантов таблеток – не более 5,0%.

В ходе эксперимента были сохранены параметры процесса, аналогичные варианту В2, который показал наивысшее значение фактора подобия в тесте сравнительной кинетики растворения. Параметры и режим исследования приведены в таблице 3.

На рисунке 3 приведены профили высвобождения ранолазина из исследуемых таблеток.

Таблица 3 – Параметры и режим получения таблеток на основе ранолазина с различной массой таблетки

Вариант	Масса таблетки, мг	Усилие прессования, кг	Высота таблетки, мм	Прочность на сжатие, Н
В 2	670,0±33,5	2500–2600	6,0	235-274
В 2.1	650,0±32,5		5,8	164-248
В 2.2	690,0±34,5		6,3	256-290

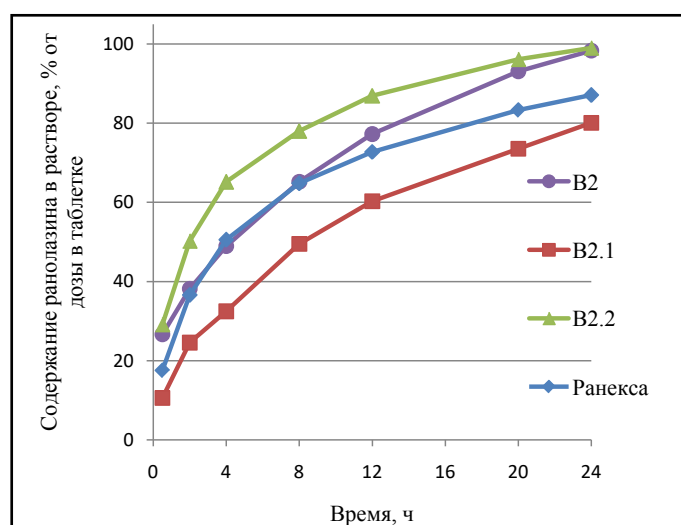


Рисунок 3 – Кинетика высвобождения ранолазина в среде с pH 1,2 из таблеток с различной массой



При добавлении меньшего количества МКЦ (B2.1), чем в B2, образуется более уплотненная матрица из ГПМЦ, но менее прочная таблетка (т.к. ГПМЦ обладает меньшей прессуемостью, чем МКЦ), что способствует замедлению высвобождения ранолазина. При добавлении большего количества нерастворимого наполнителя МКЦ (B2.2), чем в варианте B2, прочность таблетки увеличивается, однако за счет наличия в таблетке склонного к набуханию компонента матрица начинает преждевременно разрушаться, создавая каналы для

проникновения среды, что способствовало быстрому высвобождению ранолазина. Факторы подобия для вариантов B2.1 и B2.2 меньше 50.

Также проведено исследование влияния количества матрицеобразующего полимера на скорость высвобождения ранолазина на примере варианта B2 с Methocel E10M Premium CR. Масса таблетки и усилие прессования были одинаковы (таблица 4).

На рисунке 4 приведены результаты теста.

Таблица 4. – Состав и режим получения таблеток пролонгированного действия на основе ранолазина с разным количеством полимера

Вариант	Methocel E10M, % от массы таблетки	Масса таблетки, мг	Усилие прессования, кг
B2.3	15	670,0±33,5	2500–2600
B2	20		
B2.4	24		

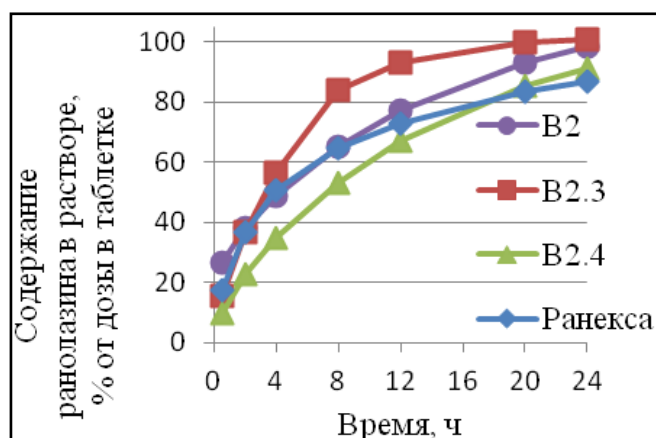


Рисунок 4. – Кинетика высвобождения ранолазина в среде с pH 1,2 с использованием разного количества полимера

В варианте B2.3 содержание полимера меньше, чем в варианте B2, следовательно, образовалась менее компактная матричная структура, что способствовало ускорению высвобождения ранолазина. При более высокой концентрации матрицеобразующего полимера (B2.4) образовалась более плотная полимерная сетка, что привело к замедлению высвобождения ранолазина. Фактор подобия для вариантов B2.3 и B2.4 меньше 50.

При исследовании влияния усилия прессования (таблица 5) на высвобождение ранолазина из гидрофильных матричных систем установлено, что при значении усилия прессования в диапазоне 2500–3000 кг высвобождение ранолазина удов-

летворительно (фактор подобия для вариантов B2 и B2.6 выше 50), произошло достаточное уплотнение матрицы за счет более прочного сцепления полимерных молекул. Согласно капиллярно-коллоидной и электростатической теориям прессования, в процессе таблетирования происходит сцепление частиц массы под действием ван-дер-ваальсовых сил. При работе в диапазоне усилия прессования 1900–2000 кг зафиксировано неудовлетворительное замедление высвобождения ранолазина (для варианта B2.5 фактор подобия ниже 50).

Графики приведены на рисунке 5.

Результаты, полученные в тесте сравнительной кинетики растворения, были использованы для изучения степени их

корреляции с наиболее известными математическими моделями. Рассчитанные коэффициенты корреляции и детерминации, а также значения экспоненты высвобождения приведены в таблице 6.

Полученные кинетические кривые высвобождения ранолазина из pH-независимых матриц для вариантов В2, В5 могут быть выражены уравнениями перво-

го порядка, Хигучи, Космеер-Пепас, Хиксон-Кровел, так как они демонстрируют хорошую линейность, т. е. высокие коэффициенты корреляции ( $> 0,99$ ) (таблица 6). Наименее всего коррелируют значения высвобождения ранолазина из таблеток вариантов В2 и В5, а также оригинального ЛС «Ранекса» с моделью кинетики нулевого порядка.

Таблица 5. – Режим и состав таблеток пролонгированного действия на основе ранолазина, полученных при различных усилиях прессования

Вариант	Methocel E10M, % от массы таблетки	Масса таблетки, мг	Усилие прессования, кг
B2.5	20	670,0±33,5	1900–2000
B2	20		2500–2600
B2.6	20		2900–3000

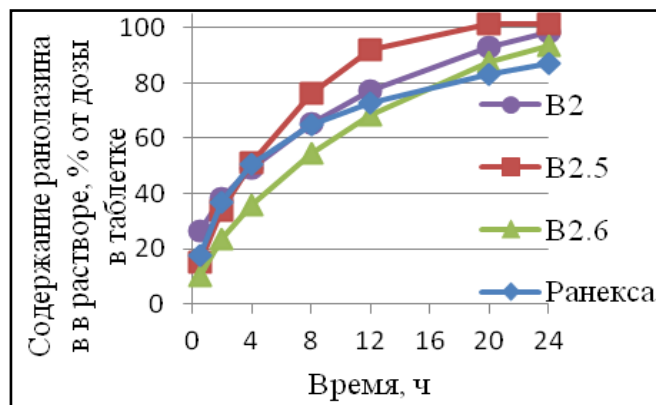


Рисунок 5. – Кинетика высвобождения ранолазина в среде с pH 1,2 с использованием разного усилия прессования

Таблица 6. – Кинетические параметры высвобождения ранолазина из таблеток

Вариант	Нулевой порядок		Первый порядок		Хигучи		Хиксон-Кровел		Корсмеер-Пепас		Экспонента**
Коэффициенты*	R <sup>2</sup>	R	R <sup>2</sup>	R	R <sup>2</sup>	R	R <sup>2</sup>	R	R <sup>2</sup>	R	n
B1	0,604	0,777	0,424	0,651	0,787	0,887	0,903	0,950	0,902	0,950	0,570
B2	0,944	0,972	0,989	0,994	0,998	0,999	0,995	0,997	0,991	0,995	0,287
B3	0,709	0,842	0,988	0,994	0,871	0,933	0,967	0,983	0,930	0,964	0,632
B4	0,742	0,861	0,997	0,998	0,893	0,945	0,939	0,969	0,945	0,972	0,592
B5	0,925	0,962	0,993	0,996	0,993	0,996	0,998	0,999	0,995	0,997	0,604
B6	0,724	0,851	0,995	0,997	0,880	0,938	0,971	0,985	0,943	0,971	0,581
B7	0,967	0,983	0,970	0,985	0,971	0,985	0,979	0,989	0,948	0,974	0,449
ранекса	0,883	0,940	0,978	0,989	0,960	0,980	0,946	0,973	0,979	0,989	0,477

Примечания: \* – коэффициент детерминации ( $R^2$ ), коэффициент корреляции ( $R$ ); \*\* – экспонента высвобождения ( $n$ ).

Высвобождение ранолазина из таблеток варианта В5 точнее всего описывает модель Хиксона-Кровел (коэффициент детерминации максимальный), что свидетельствует о происходящих в момент

высвобождения процессах изменения площади поверхности и диаметра таблетки, т.е. происходит набухание таблетки. В В2 высвобождение ранолазина наиболее точно описывается моделью Хигучи,

что связано с высвобождением ранолазина из полимерной матрицы посредством диффузии сквозь образованные в матрице поры. В то время, как высвобождение ранолазина из матрицы оригинального ЛС соответствует двум моделям: Корсмеер-Пеппас, которая учитывает совместное влияние диффузии и эрозии на высвобождение активного вещества, и модели первого порядка, что подтверждает наличие растворимого в исследуемой среде активного вещества (ранолазина) и пористой матрицы.

Оценивая значения экспоненты высвобождения  $n$  (таблица 6), можно сделать вывод, что для варианта В5, как и для оригинального ЛС «Ранекса», значение экс-

поненты находится в пределах от 0,45 до 0,89, что характерно для высвобождения ранолазина путем нефиковской или аномальной диффузии, т.е. диффузия и эрозия полимера вносят сравнимый вклад в высвобождение ранолазина. Для варианта В2 значение экспоненты находится ниже значения 0,45, что свидетельствует о том, что лимитирующую роль в высвобождении ранолазина из таблеток данного варианта выполняет диффузия ранолазина в полости матрицы по закону Фика [26, 27].

В качестве примера на рисунке 6 приведена диаграмма рассеяния с уравнением регрессии и коэффициентом детерминации для наиболее точно описывающей вариант В2 математической модели – Хигучи.

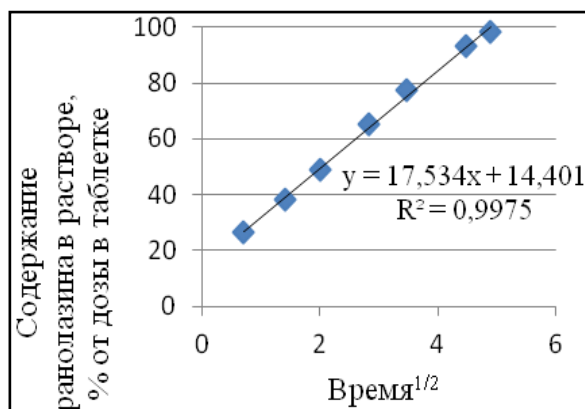


Рисунок 6. – Математическая модель Хигучи для варианта В2

В ходе проведения однофакторного эксперимента выявлено, что уровень высвобождения ранолазина из вариантов таблеток В1-В7 значительно зависит от структуры и марки (по вязкости и степени замещения) матрицеобразующего эфира целлюлозы.

В первой временной точке (0,5 ч) высвобождение ранолазина замедлилось в следующем ряду слева направо: В2>В1>В3>В6=В2>В5>В7 (знак равенства означает, что различие между данными вариантами статистически незначимо), в точке 2 ч: В1>В3>В4>В6>В2>В5>В7; 4 ч: В1>В3>В6=В4>В2>В5>В7; 8 ч, 12 ч и 20 ч: В1>В6=В3>В4>В2>В5>В7; 24 ч: В1=В6=В4=В3>В2>В5>В7.

Отсюда следует, что наименьшее статистически значимое замедление высвобождения ранолазина происходило в таблетках варианта В1 при использовании низкомолекулярной ГПМЦ, наибольшее замедление

высвобождения ранолазина происходило в таблетках варианта В7, где в качестве пролонгирующего компонента использовали ГПЦ вязкой марки Klucel HF.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что для получения генерического ЛС на основе ранолазина пролонгированного действия, эквивалентного оригинальному ЛС в среде 0,1 М раствора HCL с pH 1,2, целесообразно использовать pH-независимые полимерные матрицы на основе гидроксипропилметилцеллюлозы марок: Methocel K100M Premium (состав варианта В5) и Methocel E10M Premium CR (состав варианта В2) в количестве 20% от массы таблетки. Исследованы возможные механизмы, за счет которых происходит высвобождение ранолазина из матричных таблеток.

**SUMMARY**

V. B. Klimashevich, O. A. Kazyuchits,  
A. I. Zhebentyaev, G. A. Ilyanok,  
V. V. Gudovich, E. E. Nasennikova  
ESTIMATION OF THE LAWS  
OF RANOLASIN RELEASE FROM pH-  
INDEPENDENT POLYMERIC MATRICES

The composition and technology of a prolonged-release drug based on ranolazine had been developed. As potential prolonging agents, pH-independent matrix-forming components based on pharmaceutical grades of cellulose ethers with different structure, viscosity and substitution type were used: hydroxypropylmethylcellulose (Methollose 90 SH-100000SR, Methocel E10M Premium CR, Methocel K100M Premium CR, Benecel K4M, Benecel K15M), hydroxyethyl cellulose (Natrosol 250 HHX), hydroxypropyl cellulose (Klucel HF). The results of pharmaceutical-technological tests of samples of tablet masses and tablets of the investigated variants are obtained. A comparative evaluation of the bioequivalence of variants of the drug tablets based on ranolazine and the original drug Ranexa was carried out. In a one-factor experiment, factors (structure and grade) that have a significant effect on the release of ranolazine from the developed tablets have been identified. The effect of the structure of the matrix-forming polymer, its amount in the tablet, the weight of the tablet (due to an increase in the amount of microcrystalline cellulose), and the pressing force on the release of ranolazine was evaluated. The mechanisms of ranolazine release from the obtained tablets are considered on the basis of the results of mathematical modeling.

Keywords: ranolazine, pH-independent polymers, hydroxypropyl-methylcellulose, mechanisms of drug release.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Информационный бюллетень ВОЗ: 10 ведущих причин смерти в мире // Центр СМИ ВОЗ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. – Дата доступа: 12.10.2017.
2. Aslam, S. Ranolazine (Ranexa) in the treatment of chronic stable angina / S. Aslam, D. Gray // *Advances in Therapy*. – 2010. – Vol. 27, № 4. – P. 193–201.
3. Лупанов, В. П. Ранолазин при ише-

мической болезни сердца / В. П. Лупанов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2012. – № 8 (1). – С. 103–109.

4. Гуревич, М. А. Механизм действия и применение ранолазина при ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий / М. А. Гуревич, Д. А. Агабабян, Н. А. Кузьменко // *РМЖ «Медицинское обозрение*. – 2014. – № 31. – С. 2196–3003.

5. Rayner-Hartley, E. Ranolazine: a contemporary review / E. Rayner-Hartley, T. Sedlak // *Journal of American Heart Organization*. – 2016. – № 5. – С. 3196–3204.

6. Merwin, M. Ranolazine, a new addition to angina treatment / M. Merwin, C. I. Sajjeth, K. Santhi // *International journal of pharmacy and biological science*. – 2012. – Vol. 2, № 1, P. 157–165.

7. Development of sustain release matrix tablet of ranolazine based on methocel K4M CR: in vitro drug release and kinetic approach / M. Asaduzzaman [et al.] // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2011. – V. 1, № 8. – P. 131–136.

8. Bernard, R. C. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions / R. C. Bernard // *ANAJournals*. – 2012. – Vol. 113, № 20. – P. 2462–2472.

9. Трофимов, С. В. Высокомолекулярные эфиры целлюлозы. Механизмы действия в матричных таблетках пролонгирующего действия. Зависимость профиля высвобождения активной субстанции от молекулярной массы и гидрофильных свойств полимера / С. В. Трофимов // *Фармация и фармакология*. – 2015. – Вып. 12, № 5. – С. 18–25.

10. Timmins, P. Hydrophilic matrix tablets for oral controlled release / P. Timmins, S. R. Pygal, C. D. Melia. – New York: *Advances in the pharmaceutical sciences*, 2014. – 326 p.

11. Tiwari, S. B. Rabi-siachboomi. Modulation of drug release from hydrophilic matrices / S. B. Tiwari, A. R. Rajabi-Siachboomi // *Pharmaceutical Technology Europe*. – 2008. – Vol. 20, № 9. – P. 232–240.

12. Mechanistic modelling of drug release from polymer-coated and swelling and dissolving polymer matrix systems / E. Kaunistoa [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2011. – Vol. 418. – P. 54–77.

13. Ghori, M. U. Hydrophilic matrices for oral control drug delivery / M. U. Ghori, B. R. Conway // *American Journal of Phar-*

macological Sciences. – 2015, V. 3, No. 5. – P. 103–109.

14. Swellable hydrogel-based systems for controlled drug delivery / D. Caccavo [et al.] // Drug Delivery Smart. – 2016. – P. 238–303.

15. In vitro release kinetics study of ranolazine from swellable hydrophilic matrix tablets / M. N. Uddin [et al.] // J. Pharm. Sci. – 2009. – Vol. 8, № 1. – C. 31–38.

16. Optimization of formulation variables of ranolazine extended-release tablets by 3<sup>2</sup> full factorial design / S. Pranav [et al.] // Pharmagene. – 2013. – Vol. 1, № 2. – P. 1–9.

17. Damyanti, H. S. Optimization and evaluation of ranolazine extended release matrix tablets / H. S. Damyanti, S. V. Itishree // Journal of Pharma Research. – 2014. – Vol. 3, № 3. – P. 26–31.

18. Effect of various grades of hydroxypropylmethylcellulose matrix systems as oral sustained release drug delivery systems for ranolazine / K. J. Mithilesh [et al.] // Journal of Pharmaceutics and Cosmetology. – 2011. – V. 1, № 2. – P. 82–92.

19. In vitro evaluation of oral sustain release drug delivery system for ranolazine using hypromellose 50 / M. S. Mondal [et al.] // Asian Journal of Pharmacy and Life Science. – 2013. – Vol. 3, № 2. – P. 2231–4423.

20. Thakur, V. K. Handbook of polymers for pharmaceutical technologies, structure and chemistry / V. K. Thakur, M. K. Thakur. – USA: Scrivener publishing, 2015. – 554 p.

21. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II): в 2 т. / под общ. ред.: А. А. Шерякова. – Молодечно: Победа, 2012. – Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств. – 1220 с.

22. Mahaveer, G. S. Review: in-vitro drug release characterization models / G. S. Mahaveer, S. Gautman // International Journal of Pharmaceutical Studies and Research. – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 77–84.

23. Shaikh, H. K. Mathematical models for drug release characterization: a review / H. K. Shaikh, R. V. Kshirsagar, S. G. Patil // World Journal of Pharmaceutical Research. – 2015. – Vol 4, № 4. – P. 324–338.

24. Kinetic modeling and dissolution profiles comparison: an overview / H. Lokhandwala [et al.] // International Journal of Pharma and Bio Sciences. – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 728–737.

25. Mathematical models of drug dissolution: a review / K. H. Ramteke [et al.] // Scholars Academic Journal of Pharmacy. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 388–396.

26. Frenning, G. Modelling drug release from inert matrix systems: from moving-boundary to continuous-field descriptions / G. Frenning // International journal of pharmaceutics. – 2011. – Vol. 418, № 1. – P. 88–99.

27. Siepmanna, J. Higuchi equation: derivation, applications, use and misuse / J. Siepmanna, N. A. Peppasc // International Journal of Pharmaceutics. – 2011. – Vol. 418, № 1. – P. 6–12.

**Адрес для корреспонденции:**

220141, Республика Беларусь,  
г. Минск, ул. академика В. Ф. Купревича, д. 5, к. 3,  
Республиканское производственное  
унитарное предприятие "АКАДЕМФАРМ",  
тел/факс: +375(17)268 63 64,  
e-mail: alkiona9@mail.ru,  
Климашев В. Б.

Поступила 15.05.2018 г.